

(3)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 62-019513
(43) Date of publication of application : 28. 01. 1987

(51) Int. Cl. A61K 7/06

(21) Application number : 60-156039 (71) Applicant : SHISEIDO CO LTD
(22) Date of filing : 17. 07. 1985 (72) Inventor : TSUJI YOSHIHARU
NAKAMURA KO
NAKAJIMA KEISUKE

(54) HAIR TONIC**(57) Abstract:**

PURPOSE: To provide a hair tonic having excellent hair tonic effect by using a cyclosporin compound as an active component.

CONSTITUTION: The objective hair tonic having excellent hair tonic effect contains a cyclosporin compound known as an immunosuppressive agent, preferably cyclosporin AWD or G, etc., especially cyclosporin A, as an active component in an amount of 0.001W10wt%, preferably 0.01W5wt%. The hair tonic may contain other pharmacologically permissible additives or other drug components, and the mixture is administered transcutaneously by applying or scattering directly to the skin. The amount of the active compound to be applied to man is 0.0001W10mg, preferably 0.001W1mg per 1kg body weight daily, and administered once a day or in 2W4 divided doses.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for
application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998, 2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-19513

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)1月28日

A 61 K 7/06

7417-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 養毛剤

⑯ 特 願 昭60-156039

⑰ 出 願 昭60(1985)7月17日

⑱ 発 明 者 辻 春 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑲ 発 明 者 中 村 晃 東京都中央区銀座7丁目五番五号 株式会社資生堂内
 ⑳ 発 明 者 中 嶋 啓 介 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ㉑ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 ㉒ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

養毛剤

2. 特許請求の範囲

1. サイクロスポリン類を有効成分とする養毛剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規な養毛剤に関する。さらに詳しくは、サイクロスポリン類を有効成分とする養毛剤に関する。

(従来の技術)

従来、発毛や脱毛の原因としては、(1)毛根、皮膚腺等の器官における男性ホルモンの活性化、(2)毛包への血流量の低下、(3)皮脂の分泌過剰、過酸化物の生成、細菌の繁殖等による頭皮の異常、(4)遺伝的素因、(5)ストレス等による神経症、(6)疾病による二次的なもの、(7)老化、等が考えられている。

このため、従来の養毛剤には、前記の原因を取

り除いたり、または軽減する作用をもつ化合物が一般に配合されている。例えば、男性ホルモンの活性化を阻害する作用をもつ化合物、または毛包への血流量を増加させる作用をもつ化合物等が配合されている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、脱毛や発毛の機構は非常に複雑であり、単に男性ホルモンの活性化を阻害したり、毛包の血流量を増加させるだけでは、発毛や脱毛を充分に防止することはできない。

本発明者は、上記の事情に鑑み、脱毛に対して有効な作用をもつ物質を探究し、優れた養毛作用をもつ物質を探究した結果、免疫抑制剤として知られていたサイクロスポリン類が、意外にも強力な養毛作用をもつことを見出した。本発明の目的は、優れた養毛効果をもつことが新たに見出された物質を含む養毛剤を提供することにある。

特開昭62-19513(2)

(問題点を解決するための手段)

すなわち、本発明はサイクロスポリン類を有効成分とする養毛剤を要旨とするものである。以下本発明について更に詳しく説明する。

本発明で使用するサイクロスポリン類は公知の物質であり、免疫抑制作用および抗炎症作用等の薬理作用をもつことは従来から知られている。しかしながら、外用に用途は知られておらず、養毛作用をもつことは勿論知られていない。

本明細書において「サイクロスポリン類」とは、一群の環状ポリ-N-メチル化ウンデカペプチド類を包括的に指称し、例えばサイクロスポリンA、サイクロスポリンB、サイクロスポリンC、サイクロスポリンD、サイクロスポリンG等、更にはそれらに対応するジヒドロサイクロスポリン類、イソサイクロスポリン類、(D)-セリン-サイクロスポリン類、(D)-セリン-ジヒドロサイクロスポリン類、アリルグリシル-サイクロスポリン類等を挙げることができる。これらは常温で白色の粉末であり、有機溶剤例えばエタノール、メタノール、アセトン、エーテル、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルム等に可溶であるが、水にはほとんど不溶である。

前記のサイクロスポリン類の中では、サイクロスポリンA、サイクロスポリンB、サイクロスポリンC、サイクロスポリンD、サイクロスポリンG等が好ましく、特にサイクロスポリンAが好ましい。

サイクロスポリン類は、通常、サイクロスポリン類生産能をもつ公知の菌株の培養液から得ることができる。

前記のサイクロスポリン類生産能をもつ菌株としては、例えばトリボクラジウム(*Tolypocladium*)属、シリンドロカルボン(*Cylindrocarpum*)属、フザリウム(*Fusarium*)属等を挙げることができる。前記のトリボクラジウム属の菌株としては、例えばトリボクラジウム・インフラタム・ガムス(*T. inflatum Gams*)等の菌株を好適に使用することができ、シリンドロカルボン属の菌株としては、例えばシリンドロカルバム・ルシダム(*S. lucidum*)

等の菌株を、そしてフザリウム属の菌株としては、例えばフザリウム・ソラニ(*F. solani*)等の菌株を好適に使用することができる。目的とするサイクロスポリン類は、前記のサイクロスポリン類生産能をもつ菌株の培養液から有機溶剤例えば酢酸エチルまたはクロロホルム等による抽出を行ない、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー等により精製することによって得ることができる。また、本発明においては、特開昭50-89598号、特開昭52-59180号、特開昭53-139789号、特開昭55-55150号、特開昭56-128725号、特開昭57-62210号、特開昭57-63093号、特開昭57-130905号、特開昭57-140733号の各公報等に記載された方法によって得られたサイクロスポリン類も使用することができる。

本明細書において「養毛効果」または「養毛作用」とは、脱毛予防、毛生および発毛の促進、ならびに育毛を意味する。

製剤化

次に、サイクロスポリン類を養毛料として適用

するための製剤化について述べる。

本発明の養毛剤は、サイクロスポリン類の他に、製剤上許容することのできる添加剤および他の薬剤を加えた混合物の形で使用する。

前記の添加剤としては、例えば、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、フェノール、ベンザルコニウムクロリド、セチルビリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニリド、およびビチオノール等の抗菌剤、グリチルリチン酸およびそのアンモニウム塩等の誘導体、アラントイン、メントール等の消炎清涼剤、サリチル酸、亜鉛およびその化合物、乳酸およびそのアルキルエステル等の薬剤、オリーブ油、マカデミアナッツ油、スクワラン等の動植物油、流動パラフィンに代表される炭化水素油、イソプロピルミリスチート、セチルイソオクタノエート、2-エチルヘキシルパルミテート等のエステル油、ミツロウ、カルナバウ等のワックス類、高級脂肪酸、高級アルコールなどの油分、水、乳酸およびそのエチルエステル等の誘導体、ポリエチレングリコール、

特開昭62-19513(3)

グリセリン、ソルビトール等の多価アルコール、エタノール等の低級アルコール、ムコ多糖類、ピロリドンカルボン酸塩等の保湿剤、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、アラビアガム、ポリビニルアルコール等の増粘剤、界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素等を挙げることができ、これらを1種または2種以上混合して使用する。

本発明の養毛剤の剤型は、外用できるものであれば任意の形態であることができる。例えば、ローション、リニメント、乳液等の外用液剤、クリーム、軟膏、パスタ、ゼリー、スプレー等の外用半固型剤等を挙げることができる。

本発明の養毛剤には、有効成分であるサイクロスポリン類を0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%の範囲で含有させる。

投与形態

本発明の養毛剤は、皮膚に直接に塗布または散布する経皮投与による投与方法をとる。

本発明の養毛剤の投与量は、年齢、個人差、病

状等によって変化するもので明確には規定できないが、一般に人を対象とする場合、サイクロスポリン類の経皮投与量は体重1kgおよび1日当たり、0.0001～10mg好ましくは0.001～1mgである。前記の量を1日に1回または2回～4回に分けて投与することができる。

(実施例)

以下、実施例によって本発明による養毛剤の製剤化方法および養毛効果を具体的に説明する。実施例中の%は重量%を表す。

例 1

以下の組成からなるローションを調整した。

95%エタノール	80.0
サイクロスポリンA	0.001
ヒノキチオール	0.01
硬化ヒマシ油のエチレンオキシド (40モル)付加物	0.5
精製水	19.0
香料および色素	適量

95%エタノールに、サイクロスポリンA、ヒノキチオール、硬化ヒマシ油のエチレンオキシド(40モル)付加物、香料および色素を加えて、攪拌溶解し、ついで精製水を加えて透明液状のローションを得た。

このローションは、1日1回～4回皮膚に塗布することができる。

例 2

以下の組成のA相とB相とから、乳液を調整した。

(A相)

鯨ロウ	0.5
セタノール	2.0
ワセリン	5.0
スクワラン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	
モノステアレート	2.0
ソルビタンモノオレエート	1.0
ジヒドロサイクロスポリンD	0.5

(B相)

グリセリン	10.0
精製水	69.0
香料、色素および防腐剤	適量

A相およびB相をそれぞれ加熱して溶解し、80℃に保つ。両相を混合乳化し、攪拌しながら常温まで冷却して乳液を得た。

この乳液は、1日1回～4回、皮膚に塗布することができる。

例 3

以下の組成のA相とB相とから、クリームを調整した。

(A相)

流動パラフィン	5.0
セトステアリルアルコール	5.5
ワセリン	5.5
グリセリンモノステアレート	3.0
ポリオキシエチレン(20モル)	
2-オクタリルデシルエーテル	3.0
プロピルパラベン	0.3

(B相)

特開昭 62-19513 (4)

表 1

被検者の群	試験液の組成
1	サイクロスポリン A 1%含有の 70%エタノール溶液
2	オートコフェロールアセテート 1%含有の 70%エタノール溶液
3	サイクロスポリン D 1%含有の 70%エタノール溶液
4 (対 照)	70%エタノール

前記の各エタノール溶液は、1日2mlを2回に分けて被検者の頭皮に塗布した。

(1) トリコグラム試験

前記の両エタノール溶液の使用前および使用後の抜去毛髪を顕微鏡下で観察し、毛根の形態から休止期毛根数を計数し、その割合の増減によって両エタノール溶液の養毛効果を比較した。休止期毛根とは、成長の止まった毛の毛根である。脱毛を訴える人は、この休止期毛根の数が正常の人のものよりも多いので、この休止期毛根の減少から養毛効果を評価した。各エタノール溶液の頭

イソサイクロスポリン G	10.0
グリセリン	7.0
ジプロピレングリコール	20.0
ポリエチレングリコール 4000	5.0
ヘキサメタリン酸ソーダ	0.005
精製水	35.695

A相を加熱溶解して70℃に保つ。別にB相を加熱溶解して70℃に保つ。A相中にB相を加えて攪拌し、得られたエマルジョンを冷却してクリームを得た。

このクリームは、1日1回〜4回、皮膚に塗布することができる。

養毛効果試験例

本発明の養毛剤の養毛作用を調べるために、トリコグラム試験および終毛転換率試験を実施した。両試験において、男性被検者40名ずつを、それぞれ10名ずつの4つの群に分け、各群の被検者ごとに異なる4種の試験液を与えて比較した。

4種の試験液を以下の表1に示す。

皮への塗布を3ヵ月間継続し、塗布直前および3ヵ月間塗布終了直後に各々抜去した毛髪の毛根を、被検者1名につき60本ずつ調べた。結果を第2表に示す。

表2 トリコグラム試験結果

群	有効成分	休止期毛根の割合	被検者の割合	養毛効果の評価
1	サイクロスポリン A	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	60% 20% 20%	顕著な効果
2	オートコフェロールアセテート	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	20% 60% 20%	弱い効果
3	サイクロスポリン D	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	50% 30% 20%	顕著な効果
4	対 照	20%以上減少 ±20% 20%以上増加	0% 80% 20%	効果なし

(2) 終毛転換率試験

男性型脱毛症の被検者40名の各々の頭部うぶ毛部位3ヵ所において、前記の各エタノール溶液の塗布前後における、うぶ毛から終毛への転換率

を比較した。終毛とはうぶ毛以外の毛、すなわち長さ14mm以上の毛をいい、うぶ毛から終毛への転換は養毛効果を意味する。各エタノール溶液の塗布直前および3ヵ月間塗布終了直後に、前記の頭部うぶ毛部位を接写写真撮影して転換率を測定した。終毛への転換率は3ヵ所の平均をパーセントで示した。結果を表3に示す。

表3 終毛転換率試験結果

群	有効成分	平均終毛転換率	養毛効果の評価
1	サイクロスポリン A	21.1%	顕著な効果
2	オートコフェロールアセテート	4.0%	弱い効果
3	サイクロスポリン D	18.4%	顕著な効果
4	対 照	1.5%	効果なし

特開昭62-19513(5)

上記結果から明らかなように、サイクロスポリ
ン類の養毛剤としての効果は著しく、本発明に係
る養毛剤は優れた養毛効果をもっている。

特許出願人

株式会社 資生堂

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗

弁理士 西 銘 和 之

弁理士 森 田 憲 一

弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也